

Reklam eller vetenskap?

■ Vi får ofta i Läkartidningen läsa artiklar av författare med stort engagemang för sitt verksamhets- eller forskningsområde, där budskapet är att deras område måste uppmärksammas mera och att behandlingsmöjligheterna är mycket bättre än vad mindre kunniga kollegor tror.

Det är lyckligtvis sällan vi ser en så onyanserad beskrivning och ohöjd produktansering som i artikeln om fibromyalgi av Nisell och Kosek i Läkartidningen 35/2008 (sidorna 2328-32). Därtill har artikeln förstärkts med en omslagsbild, som hade passat bättre i läkemedelsföretagens annonskampanjer än på Läkartidningens omslag. Förklaringen står troligen att finna i författarnas jävsdeklarationer där det framgår att författarna har nära relationer till de företag, vilkas preparat prisas i artikeln. Det finns också många hoppingivande, men ännu ej godkända läkemedel, får vi veta.

Artikeln avslutas med ett raljerande uttalande mot de okunniga kollegor som inte delar deras entusiastiska budskap om behandlingsmöjligheterna: »... så att fru Svensson slipper möta en husläkare som säger att sjukdomen inte existerar eller att någon medicinsk behandling inte finns«. Vi får veta att »Det är angeläget med tidig intervention och aggressiv behandling vid fibromyalgi och inte alltför sent i förloppet, dvs innan besvär och följd effekter blir kronifierade«.

Att det vetenskapliga underlaget för diagnosen är svagt framgår av författarnas beskrivning av hur alla försök till laboratoriemässiga definitioner hittills misslyckats. Diagnosen baserar sig helt på

anamnes och tryckökning punkter trots mångåriga försök att finna laboratoriemässigt eller histologiskt underlag. Detta är visserligen fallet för många syndrom, och utesluter inte att de existerar, men innebär rimligen att definition och avgränsning mot andra liknande syndrom måste kunna diskuteras kritiskt.

Vi har inte i detalj studerat Nisells/Kosaks alla referenser men kan konstatera att den referens som anges som tyngst för pregabalin [1] enligt vår tolkning ger mycket svagt stöd för en omfattande användning av pregabalin vid fibromyalgi.

I studien krävdes att alla deltagarna tidigare hade svarat positivt på systerstansens gabapentin. Studien gjordes alltså på en mycket selekterad grupp varför generalisering av resultaten ter sig mycket diskutabelt. Under studien, som pågick i endast 8 veckor, fanns under den sista veckan ingen signifikant skillnad i smärta mellan högsta dosen, 450

mg/dag, av pregabalin och placebo. Genomsnittsminskningen av smärta jämfört med placebo var mind-re än ett steg på en 11-gradig skala, från ca 6 till drygt 5. Artikeln anger att minst en 30-procentig sänkning av smärt-intensiteten krävs för att den ska vara kliniskt meningsfull. 48 procent av de som fick 450 mg pregabalin uppnådde detta mål mot 27 procent i placebogruppen. Skillnaden innebär att bland dessa utvalda »gapapentin-responder» måste fem behandlas med 450 mg pregabalin för att en av dem ska ha klinisk nytta.

Att Läkartidningen tar in en sådan här artikel under Klinik och vetenskap vittnar om antingen brister i peer review-processen eller ett desperat behov av att hålla sig väl med tidningens annonsörer! Vi ser nu med spänning fram mot den Cochrane-review som pågår om olika läkemedels effekt vid fibromyalgi [2]. Vi välkomnar också fler artiklar i Läkartidningen om detta svårbedömda syndrom, som i allmänmedicinsk verksamhet är orsak till mycket lidande hos många människor.

Men då vill vi gärna läsa artiklar från författare som inte har ekonomiska intressen av att framföra sitt budskap. Att det dessutom på en av artikelsidorna i tidningen, i marginalen, står skrivet »Utmående saklig – Läkartidningen« ter sig onekligen rätt utmanande!

Jan Håkansson
distriktsläkare, Krokomb
jan.hakansson@jll.se

Anders Hernborg
allmänläkare,
Läkemedelskommittén Halland

Peter Olsson
distriktsläkare, Jokkmokk

REFERENSER

1. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell LJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1264-73.
2. Nishishinya B, Walitt B, Urrutia G, Mease P, Rodriguez A, Riera R, et al. Anti-depressants and centrally active agents for fibromyalgia syndrome. (Protocol) *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4. Art. No.: CD006192. DOI: 10.1002/14651858.CD006192.

REDAKTIONELL KOMMENTAR:

Alla köper nog inte argumenten

■ »Disease mongering« är en företeelse när ett antal ospecifika symtom buntas ihop till en sjukdomsdiagnos. Syftet är ofta att skapa efterfrågan på läkemedel trots att deras nytta är obevisad. Det är »disease mongering« i syfte att tjäna pengar som Håkansson och medarbetare anklagar Läkartidningen för när vi publicerar en artikel om fibromyalgi som också tar upp möjligheter för farmakologisk behandling. Hur skribenterna har genomskådats våra intentioner framgår av inlägget: 1. Fibromyalgi finns inte

eftersom diagnosen inte kan beläggas med laboratorietest.
2. Författarna är partiska och jäviga eftersom de har ett samarbete med läkemedelsföretag.
3. Pregabalin är inte effektivt vid fibromyalgi [så FDA, som godkänt indikationen, har fel; min anm, JM].

Mer sansade bedömare kan ha svårt att köpa varje argument enskilt och än mindre alla tre tillsammans. Kolleger primärt intresserade av att hjälpa patienter med kompli-

cerade och svårbehandlade symtom kan också ha svårt att hänga med i dessa resonemang. Artikeln är referentbedömd av experter inom området som dessutom haft tillgång till författarnas jävsdeklarationer.

Josef Milerad
medicinsk chefredaktör
josef.milerad@lakartidningen.se

LÄS MER På nästa sida replikerar Ralph Nisell och Eva Kosek.

REPLIK:

Övertygade distriktsläkare har fel

■ Distriktsläkarna Jan Håkansson, Anders Hernborg och Peter Olsson menar i sin kommenter att

1. jäv föreligger eftersom båda författarna har otillbörliga anknytningar till berörda läkemedelsbolag,
2. vi har tolkat resultaten från kliniska studier felaktigt,
3. vi går läkemedelsindustrins ärenden,
4. vi har påverkat Läkartidningens omslagssida och bidragit till produktlan-
sering.

Vi önskar härmed replikera på detta och vill även avsluta med att ställa en fråga till de tre distriktsläkarna.

1. Jäv föreligger inte eftersom vi inte har någon annan anknytning till läkemedelsbolagen än vad som anges i slutet av artikeln. En av författarna (EK) deltar i »advisory boards» (medicinsk rådgivning) för Pfizer och Lilly och har ett forskningssamarbete med Pierre Fabre. Försteförfattaren (RN) har inte och har heller inte haft något samarbete med något av de berörda läkemedelsbolagen (Lilly, Pfizer, etc). Vi har inte någon personlig ekonomisk vinning i att driva på läkemedelsförbrukningen för denna patientgrupp.

2. Distriktsläkarna har helt rätt i sitt påpekande av det problematiska med studier där responders för en syster-substans till studiepreparatet, (dvs i detta fall patienter med positiv respons för gabapentin) selekteras till en behandlingsstudie (dvs behandling med pregabalin [1]). Därför lyfte vi fram en referens som specifikt diskuterar det problematiska med just detta förfarande [2]. Samma problematik rör tyvärr även en lång-



Läkartidningen nr 35/2008.

tidsuppföljning (6 månader) som visar positiv effekt av pregabalinbehandling vid fibromyalgi [3]. Däremot bör det påpekas att två andra, nyligen publicerade studier inkluderat även fibromyalgipatienter som tidigare inte svarat positivt på gabapentinbehandling [4, 5]. Studierna visade att behandling med pregabalin i dosintervall 300–600 mg/dygn i 13 respektive 14 veckor reducerade smärtintensiteten och förbättrade sömnkvaliteten hos patienter med fibromyalgi.

Den studie som författarna kritiserar [1] är således inte den enda vetenskapliga undersökning som finns tillgänglig som stöd för en positiv effekt av pregabalin vid behandling av fibromyalgi. Att vara alltför kritisk och ha inställningen att dessa läkemedel är i princip verkningslösa för hela patientgruppen, och att det enbart är »industrin» som driver på i vinstintresse, anser vi är obalanserat och innebär inte att ställa sig på patientens sida.

Det vetenskapliga stödet för positiv effekt av dessa läke-

medel är i dag förhållandevis stort och övertygande. Men risk för biverkningar finns alltid och måste förstås noggsamt följas. Vår egen erfarenhet av att använda dessa preparat på våra mottagningar sedan något/några år tillbaka stämmer relativt bra överens med de kliniska studiernas resultat. Ganska många patienter svarar på ett relativt bra och övertygande sätt med betydande och ihållande smärtlindring; dock utgör biverkningar i form av somnolens och yrsel ofta ett problem i samband med högre doser. Vi har arbetat med och sett många smärt- och fibromyalgipatienter sedan mer än 20 år tillbaka, och vi anser att dessa nya medicinska möjligheter som nu kommer ska ses som något positivt och som ett komplement som kan ha möjlighet att – givetvis tillsammans med andra åtgärder – förbättra tillvaron betydligt för denna utsatta patientgrupp.

3. De kritiska distriktsläkarna anser att vår artikel om fibromyalgi är »ohöjld produktlan-
sering» trots att vi ägnat mindre än 20 procent av utrymmet åt att diskutera farmakologisk behandling, dvs vi lägger den stora tyngden på »icke-farmakologiska» mekanismer och åtgärder eftersom vi anser sådana vara de väsentligaste i behandlingen. Emellertid torde det samtidigt vara av stort intresse för många i läkarkåren att det i dag dessutom faktiskt finns övertygande bevis för nya farmakologiska möjligheter för denna patientgrupp. Syftet med artikeln var således att ge en balanserad bild av modern fibromyalgibehandling där ny kunskap om smärtemekanismer och behandling medfört att det nu även finns farmako-

logiska möjligheter till terapi. Vi skulle framöver önska en bra, nationell diskussion om hur denna medicinska behandling lämpligast bör ske: Vilka preparat? Vilka doser? Vilka patienter? Hur länge ska behandlingen pågå? Hur utvärdera effekt? Hur registrera bieffekter?

Vårt intresse är inte att dessa läkemedel ska förskrivas i hög grad. Vårt och patienternas intresse är att de ska användas i rätt sammanhang, på rätt indikation, till rätt patienter och i rätt dosering. Som framgår av vår artikel ser vi läkemedelsbehandlingen som ett komplement till icke-farmakologisk behandling.

Eftersom tillgången på multiprofessionell teambaserad behandling av smärta är otillräcklig, och på vissa håll i landet närmast obefintlig, finns en uppenbar risk för att farmakologiska behandlingsalternativ kan komma att förskrivas alltför ensidigt. Detta vore mycket olyckligt. När indikationen fibromyalgi för dessa läkemedel väl blir godkänd i Sverige kommer troligen industrins marknadsföring bli stark gentemot allmänläkarna i landet med risk för ensidig och kanske alltför stor läkemedelsförskrivning om man inte samtidigt beaktar vikten av de icke-farmakologiska behandlingsalternativen. Det vill vi förhindra, inte minst med vår Läkartidningsartikel om fibromyalgi och i den efterföljande diskussionen.

4. Omslagssidan på Läkartidningen bestäms av Läkartidningens redaktion och inte av någon artikelförfattare. Dock känner vi oss förstås hedrade av att man valde att illustrera just vår artikel bland alla bra och intressanta artiklar i det numret. Men vi menar att det är helt fel att påstå att vi på

något sätt skulle ha någon form av påverkan på detta och bidra till en marknadsföring som »... hade passat bättre i läkemedelsbolagens annonskampanjer än på Läkartidningens omslag«. Läkartidningens redaktion får givetvis gärna kommentera detta och förklara varför man valde just vår artikel till omslaget.

Sammanfattningsvis menar vi att distriktsläkarna Jan Håkansson, Anders Hernborg och Peter Olsson har fel på sina samtliga angreppspunkter mot oss och vår artikel om fibromyalgi. Vi önskar avsluta med att ställa en fråga till dem. Vi kan ju nämligen inte blunda för de fakta som i dag finns och för det vetenskapli-

ga underlag som framkommit under senare år, vilket innebär att många patienter med fibromyalgi i dag faktiskt kan få hjälp mot sina smärtor på ett sätt som vi tidigare inte kände till. Vem ska avgöra om sådan behandling ska prövas eller ej (och hur den i så fall ska prövas och följas upp) när fru Svensson med fibromyalgi sedan åtta år tillbaka söker hjälp då hon det senaste året fått mer smärtor och betydligt sämre livskvalitet med följd att hon tvingats till 75 procent sjukskrivning från att tidigare ha varit arbetsförmögen endast 25 procent? Är det då etiskt försvarbart att undanhålla fru Svensson och våra andra fibromyalgipatienter möjligheten att få pröva sådan behandling?

Ralph Nisell
docent, överläkare,
reumatologiska kliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset
Solna
ralph.nisell@karolinska.se

Eva Kosek
docent, överläkare,
institutionen för klinisk
neurovetenskap, Karolinska
institutet, Stockholm;
Stockholm Spine Center,
Löwenströmska sjukhuset,
Upplands Väsby
eva.kosek@ki.se

REFERENSER

1. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
2. Staud R, Price D. Long-term trials of pregabalin and duloxetine for fibromyalgia symptoms: How study designs can affect placebo factors. *Pain*. 2008;136:232-34.
3. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP Jr, Martin SA, Haig GM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*. 2008;136:419-31.
4. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin with fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9:792-805.
5. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2008;35:502-14.

Smärtsamt enkelspårigt om fibromyalgi

■ Det är med tillfredsställelse vi kan läsa i Läkartidningen 35/2008 (sidorna 2328-34) att den reumatologiska och neurovetenskapliga professionen i Sverige – efter många år, ofta präglade av diskussioner om var detta tillstånd (eller är det en sjukdom?) ska placeras – äntligen visar denna stora patientgrupp välförtjänt intresse.

Det är däremot inte självklart att vi utan vidare ska acceptera Nisells och Koseks förslag till medikalisering av fibromyalgisyndromet (FMS). Det rör sig ju om en stor grupp läkemedelskonsumenter med inte sällan otydliga gränser till andra smärttillstånd, inklusive livssmärtan. Det är svårt att frigöra sig från tanken att orsaken till detta tillstånd är multifaktoriell och att enkla behandlingslösningar inte står att finna.

Patogenesen till FMS är som Nisell och Kosak mycket riktigt påpekar till stora delar okänd. Det är därför märkligt att författarna utan ett ord förbigå den senast publicerade översikten om fibromyalgi, skriven av den i Sverige som har längst erfarenhet av dessa

patienter, professor Robert Olin (Läkartidningen 8/1995, sidorna 755-63). Han var ansvarig då vi inom infektionsmedicinen startade den första mottagningen för CFS (chronic fatigue syndrome)-patienter och har erfarenhet av CSF- och FMS-patienter sedan mer än tjugo år. Han är en av få som genom åren uthålligt intresserat sig för syndromet och inte minst för patienterna.

Olin har insett tillståndets komplexa karaktär och att per-

soner med denna problematik inte sällan behöver ett multidisciplinärt omhändertagande. I sin översiktsartikel beskriver han en neuroimmunoendokrinologisk förklaringsmodell till FMS-syndromet.

Detta hade varit värt att nämna inte minst för att balansera risken för en nu överdriven medikalisering av syndromet och för att erbjuda en viss motvikt mot de företag som nu på bred front kan tillhandahålla läkemedel som på gruppnivå visat en signifikant

effekt upp till 6 månader på ett långvarigt, inte sällan livslångt tillstånd, där vi utifrån tidigare erfarenheter vet att placeboeffekten är stor.

Sven Britton
seniorvikarie,
infektionsenheten,
Gävle sjukhus
Sven.Britton@ki.se

Lars Lindquist
professor, enheten för
infektionssjukdomar, Karolinska
Universitetssjukhuset Huddinge

REPLIK:

Utvecklingen inriktad på andra förklaringsmodeller

■ Vi håller i princip med om Brittons och Lindqvists kommentar till vår artikel om fibromyalgi i Läkartidningen 35/2008 (sidorna 2328-32). Givetvis hade vi kunnat referera även till Robert Olin som har arbetat mycket med dessa patienter och på ett insiktsfullt sätt skrivit om detta komplexa tillstånd.

Dock är den neuro-immuno-endokrinologiska förklaringsmodellen inte särskilt allmänt accepterad, och ut-

vecklingen och diskussionen inom den internationella fibromyalgiforskningen har de senaste 10-15 åren snarare gått mot neuromodulering och orsakerna till ökad central sensitisering. Emellertid är ju denna patientgrupp med fibromyalgi i betydande grad heterogen, och troligen finns flera olika bakomliggande mekanismer varför många dörrar bör lämnas öppna och vissa kan endast med stor försiktighet stängas.

Ralph Nisell
docent, överläkare,
reumatologiska kliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset
Solna
ralph.nisell@karolinska.se

Eva Kosek
docent, överläkare,
institutionen för klinisk
neurovetenskap, Karolinska
institutet, Stockholm;
Stockholm Spine Center,
Löwenströmska sjukhuset,
Upplands Väsby
eva.kosek@ki.se